FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 190

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges GUIR

Né le 14 Juillet 1910, à BASSE YUTZ (Moselle)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS L'ASPHYXIE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935 — N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges GUIR

Né le 14 Juillet 1910, à BASSE YUTZ (Moselle)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS L'ASPHYXIE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

Doyen ..... **G. ROUSSY.**

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
Clinique médicale	BEZANÇON. CARNOT. CLERC. Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO. GOSSET. GREGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MOCQUOT MULON. OLIVIER. VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.

MM.	
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (Mlle J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.....	Physiologie.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE....	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.
AUBERTIN . .	Clinique médicale.
BRULE	Clinique médicale.
CHABROL	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DONZELOT	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur).	Clinique médicale.
SEZARY	Clinique médicale.

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale
BROCQ	Clinique chirurgicale
CADENAT	Clinique chirurgicale
GATELLIER	Clinique chirurgicale
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale
MOURE	Clinique chirurgicale
QUENU	Clinique chirurgicale
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
VELTER	Clinique chirurgicale
ECALLE.....	Clinique obstétricale
GUENIOT	Clinique obstétricale
LE LORIER.....	Clinique obstétricale
LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale
METZGER	Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552810_0033

A Monsieur le Professeur LOEPER

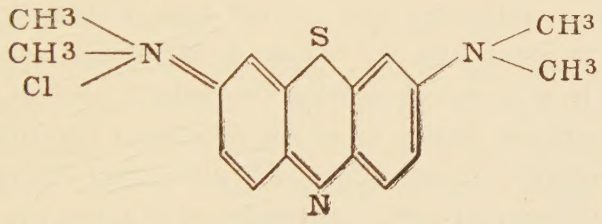
Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE du BLEU de MÉTHYLÈNE DANS L'ASPHYXIE

CHAPITRE PREMIER

Le bleu de Méthylène est un colorant utilisé en thérapeutique depuis 1890 environ. Il dérive du violet de Lauth ou thioline par méthylation double des deux groupements NH^2.

Le produit pur correspond à la formule suivante :



Chlorure de la tétraméthyl thionine

Les bactériologistes et les histologistes s'en servirent dès le début pour la coloration des préparations microscopiques. C'est en partant de ces propriétés du colorant, observées dans le laboratoire, que le bleu de Méthylène fut agréé comme agent thérapeutique.

Paul Ehrlich vit que cette substance jouit d'une affinité élective pour la chromatine des noyaux à l'état vivant. Il fit l'expérience suivante : ajouter à une macération de foin préparée, depuis plusieurs jours, quelques cgr. de bleu de Méthylène, de façon à communiquer à l'eau une légère coloration ; au bout de quelques minutes, examiner entre lame et lamelle, une goutte de l'eau de macération ; on constatera que les infusoires visibles dans le champ optique, présentent un corpuscule bleu : c'est le noyau qui a fixé le bleu de Méthylène. De même dans le sang circulant, le bleu se fixe sur les caryosomes des hématozoaires, tels que ceux qui provoquent le paludisme. De cette double constatation est née une indication thérapeutique générale. On considère ce colorant comme un microbicide dans les maladies infectieuses à germes visibles. Les expériences in vitro, mentionnées déjà en 1897 dans la thèse de Héron de Villefosse sur le bleu de Méthylène, suggèrèrent les plus grands espoirs. On l'injecta aussitôt dans les pyrexies, dues à un germe microbien. Ehrlich, en Allemagne, recommanda particulièrement l'usage de ce médicament contre le paludisme. D'autres s'en servirent pour l'antisepsie chirurgicale. Mais les faits n'ont pas confirmé cette conception et cette méthode est tombée en désuétude, excepté sur deux points. On traite couramment le muguet des enfants et les infections légères des voies urinaires par le bleu de Méthylène.

Ce colorant pénètre facilement dans la plupart des

tissus vivants. Ce fait est souligné par de nombreuses expériences d'Ehrlich. Vis-à-vis du cylindraxe des fibres nerveuses, le bleu de Méthylène manifeste une affinité également remarquable. Derechef, Paul Ehrlich a cru trouver dans cette réaction un remède pour la plupart des douleurs: névralgie, névrite, ataxie, etc. Mais là encore la généralisation était fausse et après une vogue éphémère, dont la thèse de Héron de Villefosse retient l'écho, l'emploi du bleu de Méthylène comme sédatif de la douleur est tombé quelque peu en discrédit.

Bien d'autres usages ont mis le bleu de Méthylène à l'ordre du jour, mais il n'a pas entraîné la conviction des thérapeutes. A. Chauffard le préconisa contre l'angine de Vincent, du Castel, Mazet et Darien contre les cancers et les tumeurs malignes, etc., sans résultat. Le Goff le recommanda aux diabétiques, mais il tint lui-même les résultats pour peu concluants. Dans ces dernières années, les vétérinaires l'employèrent chez le porc contre les pneumonies asphyxiques accompagnées de cyanoses, fréquentes chez cet animal. Enfin, depuis quelque temps, des chercheurs font des essais pour fixer son emploi contre la lèpre et le bouton d'Orient.

L'étude physico-chimique des corps oxydo-réducteurs ramena l'attention sur le bleu de Méthylène qui fait partie de cette catégorie de corps.

Les expérimentateurs n'ont pas tardé de s'emparer de ce produit pour étudier son action sur les oxyda-

tions en général et l'asphyxie en particuleir. Ce sont ces effets du bleu de Méthylène que nous allons étudier dans la suite pour déterminer son usage thérapeutique dans l'asphyxie.

CHAPITRE II

EFFETS DU BLEU DE METHYLENE SUR LES OXYDATIONS

Les oxydations des corps vivants et de la matière brute sont très différentes les unes des autres par la façon dont elles se réalisent et la perfection des résultats obtenus.

On en distingue trois espèces :

I. — Dans un premier cas l'oxydation est une absorption d'oxygène, la réaction inverse ou réduction est une élimination d'oxygène. Le glucose, par exemple, se transforme en acide carbonique et en eau en se combinant à un certain volume d'oxygène ; inversement dans l'assimilation chlorophylienne, la plante partir de l'acide carbonique et de l'eau en éliminant de l'oxygène. La plante verte est le seul instrument qui sait oxyder les hydrates de carbone et les reconstruire à partir des éléments simples par la réduction ; cette première catégorie de phénomènes représente l'oxydation la plus parfaite, parce que celle-ci est totale.

II. — La seconde espèce d'oxydation consiste dans une élimination d'hydrogène et la réduction en une absorption d'hydrogène. L'hydrochinone est l'exem-

ple le plus typique : il perd deux atomes d'hydrogène pour s'oxyder en chinone tandis que la réduction refait le même chemin en sens inverse. Cette oxydation est beaucoup plus imparfaite que la précédente parce qu'elle est moins profonde ; elle permet cependant des transformations plus fines et plus particulières de la matière. Il convient de remarquer qu'elle peut avoir lieu pour certains corps sans la présence d'oxygène ; et dans certaines conditions la réaction est reversible, c'est-à-dire qu'on obtient à volonté l'oxydation ou la réduction de la substance en question : c'est un système oxydo-réducteur.

III. — Enfin le simple changement de valence par la cession ou l'acquisition d'un électron représente l'oxydation et la réduction sous sa forme la plus superficielle et la moins parfaite. Elle imprime à la matière des transformations très minimes qui jouent un rôle important dans l'assimilation cellulaire. Dans l'exemple qui va suivre, on est obligé d'écrire les termes de la réaction (en solution ionisée) avec leur signe électrique.

En mettant en solution du chlorure cuivreux (CuCl) (état réduit) et du chlorure ferrique $FeCl^3$ (état oxydé), le cuivre s'oxyde en passant à l'état de sel cuivrique tandis que le fer est réduit en sel ferreux. Ce qu'il convient d'écrire :

$$Cl\text{-}Cu^{+} + Cl^{-}\,3\,Fe^{+++} \longrightarrow Cl^{-}\,2\,Cu^{++} + Cl^{-}\,2\,Fe^{++}$$

(Il est utile de rappeler que le signe moins — veut dire que l'élément d'abord neutre a gagné un électron

de charge négative et est par conséquent chargé négativement. Le signe plus + veut dire que l'élément a perdu la valeur d'un électron négatif et est par conséquent chargé positivement.)

Dans cette équation le cuivre perd un électron pour s'oxyder et le fer gagne un électron pour se réduire. Cet exemple choisi dans les travaux de Michaelis, de Berlin, met en évidence que l'acquisition d'un électron est une réduction et que la perte d'un électron est une oxydation. Ces phénomènes ont également lieu en l'absence d'oxygène. Il existe beaucoup de cas où l'on peut facilement transformer ces réactions en système reversible, c'est-à-dire en système oxydo-réducteur.

Ces développements ont été amenés pour comprendre dans quelles catégories il faut ranger l'oxydation et la réduction du bleu de Méthylène. En effet, le bleu de Méthylène est capable de s'oxyder en devenant bleu et il se décolore par la réduction. Ce changement d'état du bleu de Méthylène se fait en utilisant à la fois les deux derniers processus d'oxydation qu'on vient d'examiner dans le paragraphe précédent et en même temps il fixe avidement l'oxygène de l'air ambiant sur le milieu réducteur dans lequel on a eu soin de le placer. En somme, il réalise dans une certaine mesure les trois espèces d'oxydations. Pour mettre ce triple fait en lumière, voici l'expérience de Le Goff : Dès le 1er juin 1897, M. J.-M. Le Goff avait mis dans un tube à essai, muni d'un bouchon de liège, 10 cc. d'eau distillée, 2 gr. de glucose, 1 gr. de carbonate de

sodium et 2 mgr. de bleu de Méthylène. Il montra que la chaleur de la main suffisait à décolorer le liquide qui revenait au bleu lorsqu'on agitait le tube. On peut répéter cette expérience jusqu'à ce qu'on ait épuisé l'oxygène de l'air contenu dans le tube ; à partir de ce moment, il faut enlever le bouchon pour permettre l'entrée d'air frais. Il a fait cette manœuvre pendant des années avant d'oxyder totalement les deux grammes de glucose, de sorte qu'une petite quantité de bleu de Méthylène peut être utilisée fort longtemps pour oxyder mille fois son poids de glucose. Pour oxyder, en une seule opération les deux grammes de glucose, il faudrait, d'après l'équation ci-dessus, 1 gr. 77 de bleu de Méthylène.

Cette expérience fondamentale met en évidence :

I. — Que le bleu de Méthylène peut exister sous deux formes différentes, l'une colorée, l'autre décolorée à l'état de leucodérivé blanc.

II. — Que la forme bleue obtenue par l'agitation à l'air est l'état oxydé et que la forme blanche réalisée pendant la réduction du glucose, est l'état réduit ou leucodérivé blanc.

III. — Que l'oxydation d'une quantité donnée de glucose exige une quantité proportionnelle de bleu de Méthylène sous la forme bleue (c'est ce qui a permis à M. Le Goff d'établir une méthode de dosage du glucose par la décoloration du bleu de Méthylène).

Que l'oxydation d'une quantité donnée de leucodérivé enlève une quantité proportionnelle d'oxygène

à l'air ambiant au profit des oxydations du milieu dans lequel il se trouve.

IV. — Les réactions précédentes forment un cycle, dit irréversible, qu'on peut écrire de la façon suivante :

Forme bleue + Glucose ⟶ Oxydation du sucre + Leucodérivé ; Leucodérivé + Oxygène ⟶ Forme bleue + fixation d'oxygène sur le milieu.

Mais il est impossible de remonter en sens inverse le cycle en refaisant du glucose à partir de ses produits d'oxydation en présence du leucodérivé.

V. — Par contre, dans cet ensemble, le bleu de Méthylène et son dérivé blanc se comportent comme un système réversible puisqu'on peut passer de l'un à l'autre dans les deux sens, soit par l'oxydation, soit par la réduction.

Au premier abord, la réaction de Le Goff fait penser que le bleu de Méthylène en passant de la forme blanche à la forme colorée, absorbe de l'oxygène et en se réduisant à l'état de leucodérivé, perd cet oxygène. Or l'analyse chimique de l'état de la mollécule sous ses deux formes, démontre qu'il n'en est rien. La forme colorée ne fixe pas d'oxygène sur les valences labiles et le leucodérivé contient autant d'oxygène que le produit coloré. Michaelis, dans une longue étude sur les corps oxydo-réducteurs, rappelle l'expérience suivante faite en l'absence d'oxygène :

En mélangeant du leucodérivé blanc avec un sel ferrique, en milieu aqueux, la solution devient rapidement bleue tandis que le sel ferrique est ransformé en

sel ferreux selon l'équation $FeCl^3$ + leucodérivé blanc $\longrightarrow$ $FeCl^2$ + bleu de Méthylène + ClH. L'oxydation du bleu de Méthylène a donc lieu sans le secours de l'oxygène et d'après cette équation, le leucodérivé perd un atome d'hydrogène qui va former de l'acide chlorhydrique. C'est donc le deuxième processus d'oxydation dont on a parlé au début du chapitre qui entre ici en jeu. Dans l'expérience de Le Goff, il en va de même. C'est ce que montrent les essais suivants faits en l'absence d'oxygène :

Mettre dans un flacon de deux cents grammes bouché à l'émeri :

Glucose 0,2.
Bleu de méthylène 0,18 (excès de 3 milligr.).

Remplir complètement le flacon avec une solution NaOH décinormale, fermer le flacon et faire dissoudre.

Mettre au B.M. à 50° environ pendant 15 minutes.

Filtrer rapidement et faire de suite sur le filtrat la réaction de Fehling :

5 cm^3 de filtrat.
5 cm^3 de Fehling A.
5 cm^3 de Fehling B.

Chauffer pendant trois minutes à 100° ; centrifuger : pas de précipité de cuivre ou précipité très minime ; donc la réaction de Fehling est négative.

Pour vérifier, recommencer les mêmes opérations en excluant complètement le bleu de Méthylène de la

solution primitive. La centrifugation montre un abondant précipité de cuivre; donc la réaction est positive.

Lorsqu'on agite à l'air pendant un quart d'heure le filtrat de la première expérience, la réaction de Fehling devient peu à peu positive, la proportion de cuivre précipité augmente. Cette réduction de la liqueur de Fehling est due à la fixation d'oxygène par le bleu de Méthylène sur le milieu liquide. Ce fait est particulièrement saillant si la lessive de soude dont on se sert pour dissoudre les ingrédients est très forte (40 gr. de NaOH pour mille).

Conclusion : I. — Le glucose a été oxydé sans le secours de l'oxygène.

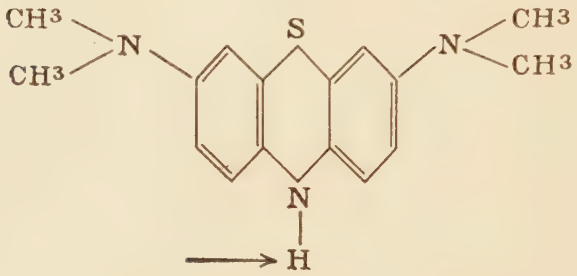
II. — Le bleu de Méthylène fixe de l'oxygène sur les milieux dans lesquels il est en dissolution.

En somme, dans les essais qu'on vient de voir, le bleu de Méthylène reçoit de l'hydrogène du glucose. Dans l'expérience de Le Goff il en est de même, mais l'oxygène de l'air vient parfaire et activer les oxydations qui peuvent partiellement s'accomplir en son absence.

Cela démontre qu'entre les diverses espèces d'oxydations, il existe une liaison naturelle ; que l'une a besoin de l'autre soit pour augmenter la profondeur de la réaction, soit pour lui donner la finesse suivant les fins que se propose l'organisme, la nature ou le chimiste.

Les travaux de Michaelis montrent cependant que le bleu de Méthylène se comporte d'une façon plus

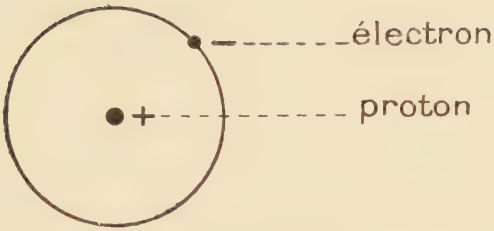
complexe. Sa formule à l'état réduit est la suivante (thionine méthylée) : ou leucodérivé blanc



Leucodérivé blanc

Cette formule montre qu'il n'existe qu'un seul atome d'hydrogène (groupe N-H) capable de se dissocier. L'oxydation va donc consister en une déshydrogénation du groupe N-H ; mais les mesures de potentiels et l'examen des réactions chimiques du bleu de Méthylène établissent que ce corps se comporte comme s'il possédait deux valences libres bien qu'il n'existe qu'un atome d'hydrogène dissociable. Michaelis montre que la seule hypothèse admissible pour comprendre l'oxydation du bleu de Méthylène est de penser que son changement d'état a lieu par étapes successives.

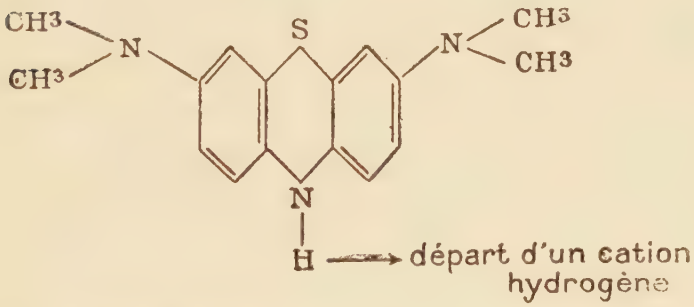
(Nous rappelons que d'après la théorie atomique généralement admise, l'atome d'hydrogène est formé d'un électron de charge négative et d'un noyau ou proton de charge égale et positive.)



« D'autre part, lorsqu'un corps quelconque en solution et ionisé perd un électron (oxydation) c'est-à-dire une charge élémentaire négative, il devient lui-même par différence chargé positivement et constitue un cation ; inversement l'atome neutre peut être capable de capter un électron (réduction) aux dépens d'un atome voisin ; dans ces conditions, il a en excès une charge négative et devient un anion. » (Vlès.)

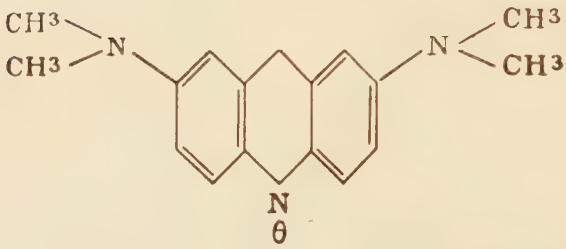
La reproduction des schémas de Michaelis sera la meilleure explication.

Première étape : Départ de l'hydrogène.



Le premier degré de l'oxydation consiste dans la perte d'un cation d'hydrogène dans le groupement labile N-H ; mais la valence de N reste satisfaite par l'électron d'hydrogène qui est resté en place.

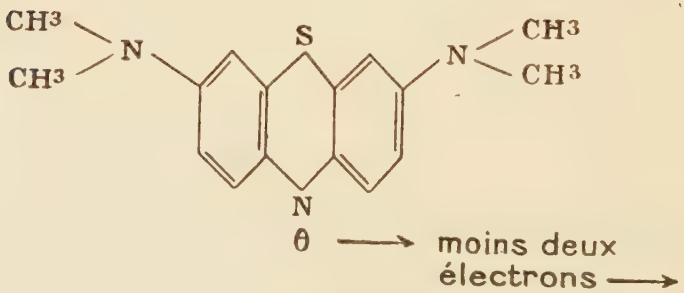
A ce moment le corps est encore d'aspect incolore.



= Leucodérivé blanc.

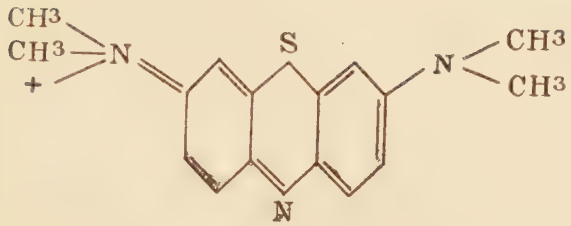
(θ = électron)

Deuxième étape : Dans un second degré qui est précisément le moment essentiel de l'oxydation, ce corps perd deux électrons : l'un provenant de l'hydrogène qui est parti, l'autre aux dépens de l'un des deux groupements extrêmes $-N \begin{matrix} -N-CH^3 \\ -N-CH^3 \end{matrix}$ (l'état de la formule ne permet pas de penser que les deux groupements $-N \begin{matrix} -N-CH^3 \\ -N-CH^3 \end{matrix}$ donnent un électron).



Voici la formule définitive du bleu de Méthylène oxydé.

C'est un cation.



= cation du bleu de méthylène

Cette perte des deux électrons entraîne des changements considérables. Le N du groupe dissociable perd son électron; mais pour satisfaire sa troisième valence il change la conformation intérieure du noyau du milieu. Le deuxième électron part d'un des N latéraux en le transformant en N quinquavalent ou base ammonium comme NH^4OH. La cinquième valence de cet N devrait normalement recevoir un groupe OH et donner au bleu de Méthylène les qualités d'une base forte. Or, il n'en est rien. Mais comme le montre la mesure des potentiels la cinquième valence reste libre et confère au bleu de Méthylène en solution une charge positive : c'est un cation. De plus, dès l'apparition de cette base quaternaire $=N \begin{matrix} -N-CH^3 \\ -N-CH^3 \end{matrix}$ la structure du noyau benzéique limitrophe change vu l'exigence des valences. Ces transformations internes des noyaux benzéniques accompagnent le changement de couleur du corps.

(D'après la théorie tautométrique les teintes fortes des substances en solution sont dues à un balancement d'un électron entre deux points extrêmes de la molécule, ce balancement produisant également des changements de la structure interne des noyaux réclamés par les valences).

En résumé dans l'expérience de Le Golff le bleu de Méthylène est un agent des trois sortes d'oxydations que nous avons examinées au début de ce chapitre.

I. Il fixe l'oxygène de l'air ambiant sur un milieu réducteur. Son action dans ces conditions ne s'épuise jamais car la forme bleue renaît automatiquement à l'air libre.

II. Dans ce milieu réducteur le bleu de Méthylène gagne un atome d'hydrogène, ce qui permet au milieu réducteur de s'oxyder pour autant. C'est la deuxième mode de l'oxydation-réduction.

III. Dans les mêmes conditions le bleu de Méthylène gagne deux électrons ce qui permet également au milieu réducteur de s'oxyder dans la même mesure. C'est le 3e mode d'oxydation-réduction et le plus subtil.

Il existe même une expérience de M. W. Clarck qui montre une certaine influence de la lumière. Une solution aqueuse très pure de leucodérivé incolore, en l'absence de tout agent oxydant quelqu'il soit et surtout de l'oxygène de l'air, enfermée dans une ampoule de verre, fermée au chalumeau reste incolore dans l'obscurité; tandis qu'elle vire légèrement au

bleu quand elle est exposée à la lumière. L'interprétation de ce phénomène est incertaine et si c'est là encore un mode d'activation, le bleu de méthylène n'y est pas insensible.

CHAPITRE III

COMPORTEMENT DU BLEU DE METHYLENE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

La connaissance des propriétés chimiques d'un corps ne permet pas de prévoir ses effets sur un organisme vivant. Il faut donc s'adresser à l'expérience in-vivo. Celle-ci doit être simple et claire pour permettre une interprétation à l'abri des erreurs. Pour étudier l'activation des oxydations biologiques par le bleu de Méthylène, Félix Deutsch et Emmerich Weiss, professeurs à la Faculté de Médecine de Vienne, établirent une solution stérile contenant 10 gr. de glucose et 0 gr. 25 à 1 gr. de bleu de Méthylène dans 100 gr. d'eau. Ils se servirent de lapins à jeun dont ils établirent pendant toute la durée des expériences la courbe de la glycémie par rapport aux temps. Cette mesure fut établie une première fois sans administrer quoi que ce soit aux animaux en expérience. Plus tard, on mesura la glycémie après injection de 4 cc. d'une solution glucosée 10 %. Dans une troisième série d'expériences on injecta aux mêmes animaux 4 cc. de la solution glucosée additionnée de bleu de Méthylène.

Enfin, on recommença la même opération en injectant du bleu de Méthylène seul. L'examen des résultats montre que la courbe de la glycémie après injection de bleu de Méthylène et de glucose est plus basse que celle établie après administration du glucose seul. La glycémie est également abaissée par injection de bleu de Méthylène seul par rapport à la courbe établie après le simple jeûne. Ces essais montrent que l'administration de bleu de Méthylène seul accélère les combustions des tissus et que l'addition de glucose renforce l'action du colorant. On est donc en droit de penser que chaque fois qu'on utilisera le bleu de Méthylène pour activer les échanges des milieux biologiques, il est recommandable de lui adjoindre du glucose.

L'étude du comportement du bleu de Méthylène en présence des cultures de tissus permet de savoir si ce corps, à la dose active, n'est pas un toxique pour l'être vivant en général et si les tissus mettent à profit ses propriétés pour accélérer leurs oxydations. Nous citeront le beau travail que les Viennois ont exécuté à ce sujet.

Madame Weber, docteur en Médecine à Vienne, prépara des cultures de tissus cardiaques de souris et d'embryon de poulet dans le milieu de Thyrode. Après avoir observé la vitalité de ces cultures par la constatation de leur croissance et des contractions rythmiques, on compta les battements d'une série de ces transplants. On fit trois lots de ces cultures qu'on plaça dans des volumes égaux de liquide. Au premier

lot on ajouta du bleu de Méthylène, au second du bleu de Méthylène et du glucose, au 3e du glucose seulement. Après quelque temps on compta de nouveau les battements des fragments cardiaques. Le lot qui avait seulement reçu du glucose ne montra qu'une très légère augmentation du nombre des pulsations, presque nuls pour certains échantillons, tandis que là où on avait ajouté du bleu de Méthylène seul, les battements augmentèrent de 50 %. Le lot qui avait reçu du bleu de Méthylène et du glucose montra des augmentations très élevées de la fréquence des pulsations; dans un cas particulier, elles passèrent de deux à soixante, ce qui représente une augmentation de 3.000 %. Certains transplants de ce lot qui étaient restés inertes depuis le début de l'expérience se mirent à battre énergiquement. L'analyse du milieu de culture établit également une consommation de sucre très élevée par rapport aux autres lots. L'action excitatrice du bleu de Méthylène sur la fonction tissulaire ne peut être mise en doute. Les auteurs viennois insistent sur ce fait déjà signalé, que le bleu de Méthylène et le glucose sont deux corps qui activent mutuellement leurs propriétés. Un autre auteur, Lundgard put également augmenter l'activité fonctionnelle du cœur du cobaye, placé dans des conditions semblables. Warbourg montra un aspect plus profond du même phénomène. Il mesura la quantité d'oxygène que le bleu de Méthylène peut fixer sur un milieu quasi vivant. Il fit des essais sur les suspensions d'hématies de lapin : lorsqu'on fait passer un courant d'oxygène dans deux

cm³ d'une suspension d'hématies contenant 0 gr. 004 de glucose, 0 mgr. 1 de bleu de Méthylène, la consommation d'oxygène est 30 fois plus élevée que dans les conditions ordinaires. Il calcule que l'oxydation de 0 mgr. 1 de leucodérivé en bleu de Méthylène nécessite 3 cc. 5 d'oxygène et que dans ses expériences d'une durée totale de 6 heures, le colorant fut oxydé et réduit 185 fois, ce qui revient à une consommation de 650 cc. d'oxygène.

Barron et Harrop ont montré que le bleu de Méthylène est actif dans ces conditions jusqu'à une concentration de 0,0005 %, au-dessous il est inactif. Ces expériences mettent en relief le fait que le bleu de Méthylène est non seulement un bon oxydant des milieux vivants, mais il représente par ses propriétés physico-chimiques un véritable fixateur d'oxygène. Il remplit une triple fonction.

1° Il appelle l'oxygène du milieu extérieur et le fixe sur les corps réducteurs que l'organisme doit utiliser pour ses oxydations.

2° Sous la forme bleue le colorant transporte son pouvoir oxydant à travers tout l'organisme comme l'hémoglobine transporte l'oxygène.

3° Le bleu de Méthylène met à la portée des tissus les capacités d'oxydations de l'oxygène de l'air.

Pour préciser le mécanisme de l'action du bleu de Méthylène vis-à-vis des cellules vivantes, il est nécessaire de rappeler une expérience que Warbourg et d'autres auteurs ont réalisées dans des conditions très différentes.

Lorsqu'on ajoute une quantité minime de cyanure de Potassium, à une culture de tissus, on s'aperçoit que la consommation de l'oxygène s'arrête immédiatement et si on n'intervient pas à temps, le tissu meurt d'asphyxie, bien que rien ne soit changé en apparence. L'action du cyanure de Potassium est suspendue par l'addition d'une petite quantité de bleu de Méthylène qui n'est nullement proportionnelle à celle du cyanure. La consommation de l'oxygène est rétablie et le tissu continue à vivre. Il semble qu'il ne se passe aucune réaction chimique entre le bleu et le cyanure, inactifs l'un envers l'autre. Les chercheurs qui se sont occupés de ce problème ont démontré par des expériences très variées qu'il existe un certain nombre de substances, tel que les cyanures et l'oxyde de Carbone, véritables poisons respiratoires, capables de paralyser la fonction respiratoire de la cellule, en détruisant une substance qui préside à l'emploi de l'oxygène. Ils ont donné à cette dernière substance le nom de ferment respiratoire ou catalyseurs de la respiration cellulaire. Inversement, il existe une autre catégorie de corps, comme le bleu de méthylène qui rétablissent dans une certaine mesure la respiration cellulaire, lorsque le ferment respiratoire est détruit ou paralysé. Par comparaison et non par droit strict on a appelé également ces substances des ferments respiratoires.

D'autres expériences, qu'il est impossible de détailler ici, ont permis d'établir que dans certains tissus il existe plusieurs ferments respiratoires hiérarchisés.

Fleichmann et Kann ont demontre par des essais sur la rétine que l'activite du bleu de Methylène comme catalyseur de la respiration tissulaire rentre seulement en ligne de compte lorsque le ferment respiratoire principal est bloque ou detruit. En d'autres termes la consommation d'oxygène, retablie par le bleu de Méthylène lorsque le ferment respiratoire principal est lésé, est toujours inferieure à celle du tissu normal. En effet, il est presque impossible de trouver un médicament capable de suppleer parfaitement à une fonction de l'organisme, à moins de le soutirer à l'organisme lui-même comme on l'a fait pour l'insuline. Le bleu de Méthylène peut donc dans une certaine mesure comme ferment respiratoire, prendre part au mécanisme intime des oxydations cellulaires.

Pour concevoir une vue d'ensemble sur le rôle du bleu de Méthylène dans la respiration, il convient d'examiner rapidement les différentes phases de celle-ci. Le shéma de Warbourg dont s'est egalement servi Michaèlis, est fort simple :

O^2 ⟶ oxyhémoglobine ⟶ oxyhémoglobine muscul. ⟶
(oxygène de l'air) (sang) (tissus)
⟶ Cytochrome ⟶ Hematine ⟶ Corps réducteurs
(hémoglobine cellulaire (catalyseur) glucose cellulaire

Comme le montre le schéma, l'oxygène de l'air ambiant est transporté par des vecteurs successifs auxquels on a donné des noms differents, mais remplissant tous la même fonction. Grâce à ces transports successifs, l'oxygène arrive des poumons dans la cellule. A cette dernière étape l'oxygène est fixe sur les reduc-

teurs dont la combustion fournit l'énergie nécessaire aux différentes fonctions de la cellule. Cette fixation, d'après WARBOURG, se fait par l'intermédiaire d'un catalyseur appelé hématine. On lui a donné ce nom parce qu'il contient un noyau actif de fer, pouvant passer de la forme Fe++ à Fe+++ et inversement, suivant qu'il est lui-même oxydé par l'oxygène, ou que par sa réduction il est l'agent oxydant de la respiration cellulaire.

C'est ce catalyseur qu'on doit appeler ferment respiratoire. Cette dénomination répond à une définition encore assez incertaine, mais suffisante pour l'instant. D'après les travaux de WARBOURG, cités plus haut, le bleu de Méthylène est capable par ses propriétés oxydo-réductrices reversibles de prendre la place et de jouer le rôle de ce catalyseur dans la mesure où le montrent les expériences.

Stimulant des trois formes de l'oxydation, vecteur d'un certain potentiel d'oxydation, stimulant de l'activité fonctionnelle des tissus considérés sous leur aspect le plus général, ferment respiratoire accidentel de la cellule en imminence d'asphyxie, le bleu de Méthylène réunit de grandes qualités à mettre au service d'un organisme en état d'anoxhémie aiguë. Il semble donc utile d'employer le bleu de Méthylène pour rétablir la fonction respiratoire gravement atteinte.

CHAPITRE IV

LES ASPHYXIES RELEVANT DU TRAITEMENT AU BLEU DE METHYLENE

L'étude du comportement de méthylène dans l'organisme vivant, esquissé dans le chapitre précédent permet de savoir dans quelle catégorie d'asphyxie le colorant sera employé de préférence en tant que médicament fonctionnel.

Le corps humain est un système d'oxydation. Entre l'arrêt complet de ce système qui est effectivement la mort et son activité parfaite, il existe de nombreux degrés intermédiaires répartis entre les maladies les plus diverses et à titre très variable. Chez certains malades le ralentissement des oxydations est connu sous la forme de diathèses variées. Le goutteux, l'oxalémique, le goîtreux, le diabétique sont dans ce cas. Tantôt c'est le métabolisme de tous les produits de l'assimilation qui est ralenti, tantôt c'est une seule substance ou une catégorie de corps dont les transformations sont retardées ou perverties. D'autres ma-

lades étouffent parce qu'ils sont cardiaques ou atteint d'une maladie pulmonaire grave. Enfin, la suppression brusque de la respiration par des mécanismes divers crée l'asphyxie aiguë.

On conçoit immédiatement que le bleu de Méthylène ne convient pas à toutes ces maladies. Ce colorant, comme le prouvent les nombreuses expériences, citées plus haut, constitue un système d'oxydation beaucoup plus imparfait que l'organisme ne l'est en temps normal. Et même les maladies diathésiques les plus graves laissent loin derrière elles les possibilités d'oxydation du bleu de Méthylène. D'ailleurs les essais faits par Le Goff dans ce sens ont donné des résultats peu encourageants.

Il n'en est plus de même lorsqu'on prend en considération les cas d'asphyxie brusque, due à une cause accidentelle et extérieure à l'organisme. Car le rétablissement des oxydations même à un niveau très inférieur vaut mieux que leur arrêt total. La suspension du transport de l'oxygène par le sang et l'incapacité des tissus à se servir de l'oxygène seront des cas favorables pour l'action du bleu de Méthylène. Mais le cas idéal semble être la simple anoxhémie aiguë telle qu'elle se présente chez certains noyés qui meurent surtout par privation d'oxygène. Là le bleu de Méthylène est spécialement indiqué, en tant que médicament fonctionnel pour remettre le cours des oxydations en marche. En somme l'arrêt brusque des oxydations tissulaires est l'indication majeure du bleu de Méthylène.

Il appartient au médecin, appelé à soigner des cas individuels de maladie, de juger de l'état des oxydations chez son malade et d'établir un traitement en conséquence.

Nous allons cependant examiner deux cas d'asphyxie où l'emploi du bleu de Méthylène a été particulièrement vanté. Ce sont l'intoxication par l'acide cyanhydrique et ses sels, et l'intoxication par l'oxyde de carbone.

CHAPITRE V

INTOXICATION CYANUREE

Nous allons d'abord citer les expériences faites sur des animaux intoxiqués par le cyanure de potassium et traités ensuite par le bleu de Méthylène. Ce sujet a particulièrement intéressé des auteurs américains.

Mrs Broock a montré qu'on améliore l'état des rats intoxiqués par l'acide cyanhydrique en leur injectant dans le péritoine du bleu de Méthylène. La durée de la guérison de ces animaux est accélérée de un tiers environ.

Eddy a démontré par toute une série d'expériences faites en 1930 et en 1931 que le bleu de Méthylène injecté dans la veine fémorale à la dose de 10 mgr. par kilogramme, 10 minutes avant ou moins de 2 minutes après l'injection d'une dose mortelle de cyanure permet à l'animal de survivre. Il rétablit en particulier le rythme respiratoire très modifié dans l'intoxication

Hanszlick a obtenu des résultats absolument comparables en expérimentant sur le pigeon.

Hug de Rosario, qui a particulièrement travaillé ce sujet a mis en lumière l'action antidote de trois substances : le bleu de Méthylène, le nitrite de sodium.

l'hyposulfite de soude. Il injecte aux animaux intoxiqués par le cyanure, une solution de bleu de Méthylène dans la veine fémorale. Expérimentalement, cette méthode lui a permis de sauver 10 chiens sur 10. Il écrit lui-même dans les compte rendus de la Société de Biologie : « A la dose de 0 gr. 01 de bleu de Méthylène par kgr (voie veineuse) son action antidote est évidente et bien supérieure à celle de l'hyposulfite. Le nitrite de sodium en solution à 1 % possède une action très semblable à celle du bleu de Méthylène. Il est hors de doute que le bleu de Méthylène et le nitrite de sodium ont une action antidote bien plus intense vis-à-vis de HCN que l'hyposulfite ».

Devant les résultats favorables fournis par l'expérimentation, on a naturellement songé à appliquer la méthode à l'homme.

J.-C. Geiger a publié un des premiers résultats favorables. Il avait assisté au décès rapide de trois sujets, ayant absorbé probablement par erreur du cyanure de sodium et qui 15 minutes après étaient déjà dans un coma profond. La respiration artificielle, les inhalations d'oxygène, le lavage d'estomac, les injections de caféine ne donnèrent aucun résultat. Deux des intoxiqués moururent très peu de temps après leur rentrée à l'hôpital, le troisième succomba en deux heures et demie. Devant la carence totale de la thérapeutique habituelle, Geiger chercha une nouvelle médication et pensa utiliser le bleu de Méthylène.

Quelques mois après, un jeune homme qui avait absorbé 1 gramme de cyanure de Potassium en solu-

tion dans 125 gr. d'eau fut amené à l'hôpital dans le coma avec cyanose prononcée, dilatation pupilaire considérable, respiration faible et irrégulière. On pratiqua immédiatement une injection intraveineuse d'une solution de 50 cc. de bleu de Méthylène à 1 %. Dès la fin de l'injection, le sujet fit quelques mouvements; en 5 minutes il sortit du coma, présentant une apparence à peu près normale à l'exception d'une rougeur diffuse des téguments et de quelques violents frissons. En 15 minutes, il fut complètement rétabli.

Dans un second cas l'amélioration fut tout aussi rapide. Le malade fut traité alors qu'il venait d'absorber le toxique, en sorte qu'il n'y avait pas encore de signes cliniques graves d'intoxication cyanurée. Un lavage d'estomac pratiqué immédiatement et qui montra la présence de cyanure dans l'estomac fut suivi de l'injection de 50 cc. de bleu de Méthylène à 1 %. La guérison survint rapidement. Etant donné la rapidité de la thérapeutique, la démonstration de l'action favorable du bleu de Méthylène a été toutefois moins nette que dans le premier cas.

De son côté, Mrs Broock a traité avec autant de succès par la même médication une intoxication cyanurée grave.

Nous avons déjà parlé du mécanisme de l'action médicamenteuse du bleu de méthylène en général. Dans l'intoxication cyanurée, l'organisme profite également d'une propriété particulière du colorant. Voici l'opinion de W. B. Wendel. Cet auteur pense que le bleu de Méthylène agit comme catalyseur dans la

transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. Cette dernière formée, lors de l'injection du bleu de Méthylène, fixe l'acide cyanhydrique; elle s'unit en effet à lui en produisant de la cyanmethémoglobine, composé particulièrement stable dont l'acide cyanhydrique ne peut être déplacé que très difficilement. D'autres corps jouissent d'ailleurs des mêmes propriétés. Wendel a montré que si l'on injecte à des chiens une certaine quantité de sang dont l'hémoglobine a été transformée en méthémoglobine par le nitrite d'amyle, on obtient une protection effective contre une dose mortelle d'acide cyanhydrique. Cette même injection permet à des chiens de recevoir une dose normalement mortelle cyanhydrique, d'y survivre. D'après Hugue, le nitrite de soude serait plus actif que le bleu de Méthylène dans l'intoxication par le cyanure; le pyrogalol, le pyrocatécol, et la phénylhydrazine ont des effets semblables.

L'action favorable du bleu de Méthylène dépendant de la transformation de l'hémoglobine en cyanmethémoglobine est naturellement limitée, puisque cette transformation n'est compatible avec la vie que dans certaines proportions, lorsque la moitié ou les deux tiers de l'hémoglobine sont modifiés, il se produit une asphyxie par transport insuffisant d'oxygène. Il paraît donc impossible de lutter contre l'absorption de très fortes doses de cyanure de potassium dépassant trois grammes. Cette explication met en lumière l'essentiel du processus de guérison et permet de concevoir pourquoi l'acide cyanhydrique devient inoffen-

sif, la cyanmethémoglobine étant un corps sans toxicité.

Nous avons rappelé, dans le chapitre précédent, que le bleu de Méthylène débloque également le ferment respiratoire des cellules, paralysées par les cyanures.

En somme l'accord est unanime entre expérimentateurs et cliniciens pour admettre l'efficacité de ce traitement.

CHAPITRE VI

INTOXICATION OXYCARBONEE

Nous citerons d'abord les expériences faites sur les animaux. Les auteurs américains, après des travaux variés ne sont pas arrivés au même résultat ni aux mêmes conclusions.

Mrs Broock soumit des rats à l'action d'une atmosphère contenant 1 % d'oxyde de carbone jusqu'à ce qu'ils tombassent dans le comá. Un certain nombre d'entre eux reçurent alors des injections de bleu de Méthylène et guérirent deux fois plus rapidement que ceux qui avaient été soustraits à l'action du gaz. De tels faits avaient paru absolument démonstratifs. Haggard et Greenberg font toutefois remarquer que chez des animaux aussi petits que les rats, l'oxyde de carbone s'élimine très rapidement et que d'autre part pendant la période de guérison une sensation vive telle que celle provoquée par la piqûre d'une injection hypodermique peut donner lieu à une réponse psychique et motrice, de même que la douleur hâte chez l'homme le retour de la conscience. Si l'on avait injecté aux rats de contrôle une simple solution saline, il est probable qu'ils auraient repris conscience aussi rapidement que les autres.

Haggard et Greenberg ont repris avec beaucoup de soin ces expériences et déterminé le temps nécessaire pour produire la mort par inhalation d'oxyde de carbone chez des rats ayant reçu, les uns des injections de bleu de Méthylène, les autres une quantité égale de solution saline. Le taux de l'oxyde de carbone dans le sang au moment de la mort a été déterminé dans chaque cas. Sur six rats de même poids, trois reçurent 20 mgr. de bleu de Méthylène par kilogramme et trois une solution saline. Ils furent placés dans une atmosphère contenant 0,5 % d'oxyde de carbone. Les rats injectés moururent en 26, 30 et 33 minutes, les rats de contrôle en 25, 29 et 35 minutes. Le temps total était donc exactement le même. La durée moyenne de survie des animaux qui était de 29 minutes 40 secondes, n'a donc été nullement prolongée par le bleu de Méthylène. Le dosage de l'oxyde de carbone dans le sang était exactement identique dans les deux groupes au moment de la mort.

Dans une autre expérience, dix rats de poids égal furent intoxiqués, mais retiré de l'atmosphère oxycarbonée avant la mort; 5 d'entre eux furent traités par le bleu de Méthylène au taux de 20 mgr. par kilogramme et guérirent respectivement en 5, 5, 7, 8 minutes. Les autres guérirent en 4, 5, 7, 7 et 8 minutes. Dans une seconde série d'expériences, 7 chiens furent intoxiqués à l'oxyde de carbone jusqu'à l'arrêt presque complet de la respiration. Sortis alors de l'atmosphère oxycarbonée, 4 d'entre eux reçurent du bleu de Méthylène et on dosa à plusieurs reprises le taux

de l'oxyde de carbone dans le sang. Les dosages montrèrent un degré d'intoxication analogue chez tous. Toutefois, chez les animaux traités par le bleu, le taux de l'oxyde de carbone décroissait plus rapidement que chez les autres. Il était par exemple de 65, de 28 et 64 chez trois de ces animaux contre 72, 70, et 68 chez des animaux de contrôle au moment où ils commençaient à réagir au pincement. Lorsqu'ils commençaient à pouvoir marcher, les mêmes taux étaient de 40, 14 et 30 contre 48, 50 et 46. Mais l'état général était le même dans chacun des deux groupes; un seul chien mourut et il avait été injecté au bleu de Méthylène. D'autre part, les animaux de contrôle réagirent au pincement avec 30 % d'hémoglobine libérée et chez les animaux traités le même phénomène ne se produisit que lorsque 60 % d'hémoglobine fut libérée.

Il faut enfin signaler la grande différence observée les jours suivants dans l'attitude des deux groupes d'animaux. Ceux qui n'avaient pas reçu de bleu de Méthylène avaient une apparence entièrement normale. Les autres étaient somnolents et arrivaient à grand'peine à se tenir debout.

Les expériences de Mrs Brook et d'autres auteurs et celles de Haggard et Greenberg ayant abouties à des résultats opposés, il n'est pas possible, malgré la rigueur scientifique avec laquelle elle semble avoir été menée d'aboutir toutes à des conclusions.

En Europe, Félix Deutsch et Emmerich Weiss se livrèrent également à des investigations sur des animaux. On prit 2 lapins de même poids et de la même

portée que l'on plaça sous une cloche de verre en communication par un tuyau en caoutchouc avec la conduite à gaz. A l'un des deux lapins, on injecta dans la veine de l'oreille une solution de bleu de Méthylène glucosée; (0,001 gr. de bleu de Méthylène dans 4 cc. d'une solution de glucose 10 %) l'autre animal servit de témoin. On ouvrit alors le robinet à gaz. On vit alors que l'animal témoin tombait déjà dans des crampes asphyxiques alors que l'autre ne présentait que de légers symptômes toxiques. Plus tard on reprit la même expérience en injectant cette fois-ci à l'animal qui avait servi la première fois de témoin la même dose de bleu de Méthylène en solution sucrée et l'autre lapin servit de témoin. On observa de nouveau sur l'animal qui n'avait pas reçu d'injection des crampes asphyxiques graves alors que l'autre semblait presque indemne. Dans les deux expériences les animaux injectés seuls se relevèrent rapidement en quelques minutes et remuèrent déjà allègrement alors que les deux témoins présentèrent encore après une heure et demi des suites d'intoxication : une respiration difficile et une incapacité à marcher. L'activité du bleu de Méthylène put encore être démontrée par d'autres moyens. On plaça de nouveau deux lapins de même poids sous une cloche de verre sans les traiter par le bleu de Méthylène. On les soumit à l'intoxication oxycarbonée jusqu'au coma. On injecta à l'un d'eux du bleu de Méthylène en solution sucrée. Il se rétablit plus rapidement que le témoin. Cette expérience reçoit les mêmes critiques que celle de Mrs Brook.

Les auteurs viennois voulurent démontrer que ce rétablissement rapide de l'animal injecté était bien dû au bleu de Méthylène par l'essai suivant : on injecta à un lapin, comme dans les expériences précédentes, 0 gr. 001 de bleu de Méthylène dans 5 cc. de solution glucosée à 10 %. A ce moment on intoxica l'animal par le gaz d'éclairage jusqu'à l'approche de la mort. Il fallut 5 minutes depuis le début de l'injection jusqu'à l'approche de la mort. Par l'autopsie immédiate du lapin, on ne put voir aucune trace de bleu de Méthylène dans les organes et le sang. La quantité totale de colorant injectée après avoir servie aux oxydations était transformée en leucodérivé.

Cette preuve n'est pas infirmée par le fait que même chez un lapin ou cobaye normal le bleu de Méthylène est transformé en leucodérivé en moins de 10 minutes après l'injection; la décoloration étant le témoin de la réduction du colorant.

Examinons à présent les objections théoriques que Haggard et Greenberg ont émises contre l'emploi du bleu de Méthylène dans l'intoxication oxycarbonée. Ils sont d'avis que l'oxyde de carbone ne paralyse pas le ferment respiratoire normal et par conséquence la présence du bleu de Méthylène comme catalyseur respiratoire suppléant est inutile. En effet Haggard et Greenberg ont raison de soupçonner la véracité de certaines conclusions, tirées des expériences de Warbourg. Celles-ci ont prouvé que l'oxyde de carbone agissant sur les tissus isolés inhibe l'action du ferment respiratoire des cellules et empêche dès lors

ceux-ci de s'oxygéner. Warbourg utilisait des concentrations gazeuses de 95 % d'oxyde de carbone contre 5 % d'oxygène. Or les conditions de l'asphyxie chez l'homme ne comportent jamais de telles proportions gazeuses. Il semble donc que jusqu'à plus ample informé que le blocage des ferments cellulaires n'a jamais lieu dans l'intoxication oxycarbonée et que le bleu de Méthylène ne se substitue pas à lui. Mais ce fait ne change rien, puisqu'il vaut mieux pour les cellules de l'asphyxié que le bleu de Méthylène soit inutile sous ce rapport.

La deuxième objection est fondée sur ce fait, très connu depuis la thèse de Héron de Villefosse, que le bleu de Méthylène transforme en partie l'hémoglobine en méthémoglobine. Ce dérivé est incapable de transporter de l'oxygène et par conséquent de servir à la respiration au moment où précisément l'organisme se meurt par manque de vecteur d'oxygène. On conçoit que dans ces conditions le remède est pire que le mal. Mais des expériences de Warbourg ont montré que l'addition de glucose à un milieu vivant contenant de la méthémoglobine transforme rapidement celle-ci en hémoglobine. Dans une suspension d'hématies Warbourg ajoute une trace de nitrite d'amyle qui provoque une transformation rapide de l'hémoglobine en méthémoglobine. On agite la suspension en présence d'oxygène, ce qui n'amène aucun changement. On recommence la même opération en ajoutant comme dernier ingrédient une petite quantité de glucose. L'agitation à l'air libre colore la suspension en rouge vif :

la méthémoglobine ayant cédé sa place à l'oxyhémoglobine.

Voilà les travaux de laboratoire qui ont contribué à l'étude des applications du bleu de Méthylène en cas d'intoxication oxycarbonée. Ces expériences n'ont pas fait l'accord des esprits bien que la majorité des auteurs se range à une opinion favorable à l'emploi du bleu de Méthylène.

Nous allons rapporter à présent les faits cliniques concernant ce sujet.

J.-C. Geiger a traité de cette manière un sujet qui avait cherché à se suicider d'une façon originale. Il s'était enfermé dans un espace étroit et bien clos dans lequel il avait fait arriver par un tube flexible le gaz d'échappement d'une automobile dont il avait mis le moteur en marche. On le trouva dans le coma, sans un mouvement respiratoire ni un battement cardiaque perceptible. Il fut ramené à l'air libre et la respiration artificielle fut pratiquée pendant 20 minutes. Quand de légers mouvements respiratoires apparurent. On le transporta à l'hôpital. Le pouls très faible était à 126 et la respiration à 36. Une première injection de 50 cc. de bleu de Méthylène à 1 % amena une légère amélioration; 50 minutes plus tard une seconde injection fut pratiquée et entraîna un résultat beaucoup plus appréciable. Le malade sortit de son coma et se mit à parler de façon normale; une demi-heure plus tard il produisit une ébauche de rechute qui s'arrêta immédiatement après une dernière injection de 20 cc. La guérison fut complète et rapide. Il faut toutefois si-

gnaler qu'à l'action du bleu de Méthylène s'est ajoutée celle d'une respiration artificielle longtemps prolongée.

Dans un autre cas, cette thérapeutique se montra très rapidement efficace. Il s'agissait d'un malade intoxiqué par un réchaud à gaz. A son arrivée à l'hôpital, il était cyanosé et absolument inconscient ; le pouls était faible, la respiration superficielle. 30 secondes après l'injection de 50 cc. de bleu de méthylène à 1 %, sans qu'on ait pratiqué ni respiration artificielle, ni inhalation d'aucune sorte, le pouls redevint bientôt frappé, la respiration profonde, le malade reprit une coloration normale ; 2 minutes plus tard il pouvait parler d'une façon cohérente.

Christopherson a soigné par cette méthode 5 hommes ayant subi une intoxication oxycarbonée grave. Travaillant dans un tunnel, ils y avaient fait éclater une mine ; 10 minutes plus tard, deux d'entre eux entraient dans la galerie où s'était produite l'explosion pour commencer leur travail ; au bout de quelques minutes, l'un des hommes prit de malaise, réussit à courir jusqu'à l'entrée du tunnel où il s'évanouit. .Le deuxième perdit connaissance sans pouvoir quitter sa place. Trois de leurs camarades qui prirent part aux manœuvres de sauvetage ou d'aération s'affaissèrent également. Les cinq intoxiqués, très rapidement transportés à l'hôpital, furent traités par des inhalations d'oxygène pur et des injections de caféïne et de sulfate d'atropine ; deux d'entre eux étaient dans un coma profond avec ralentissement

progressif du rythme respiratoire qui nécessita la respiration artificielle. Leur pouls devint rapide mais irrégulier. Le plus jeune des deux intoxiqués, âgé de 28 ans, avait pris la coloration rosée des victimes de l'intoxication oxycarbonée. Le second malade âgé de 55 ans était cyanosé et présentait des convulsions. On injecta alors 50 cc. d'une solution de bleu de méthylène à 1 % à chacun des deux malades. Avant même la fin de l'injection, ils reprirent connaissance et parlèrent sans délire. Le rétablissement fut plus prompt et plus complet que chez les trois autres malades traités uniquement par la méthode classique. L'un de ceux-ci dut séjourner plusieurs semaines à l'hôpital. Christopherson admet que le bleu de méthylène a une action remarquable et presque spécifique dans l'intoxication par l'oxyde de carbone.

De son côté, Brown vient de rapporter un cas traité de même, et dans lequel il a obtenu les meilleurs résultats. Il s'agissait d'un homme de 64 ans que l'on avait trouvé évanoui sur le sol d'un garage complètement fermé, tout près du tuyau d'échappement d'une voiture dont le moteur fonctionnait. Il est vraisemblable qu'il avait cherché à se suicider ainsi. On avait essayé en vain la respiration artificielle et l'inhalation d'un mélange d'oxygène et d'acide carbonique. La respiration était presque abolie et l'on ne sentait que quelques faibles pulsations cardiaques. L'injection intra-veineuse des 10 cc. d'une solution à 1 % de bleu de méthylène entraîna la reprise immédiate d'une respiration et d'une circulation presque normale. Il

y avait environ 1 heure que le sujet avait été trouvé inanimé. Une demi-heure plus tard, on pouvait le transporter à l'hôpital où l'on refit une seconde injection analogue à la première. L'action fut également très remarquable et le malade commença à parler sans délire. On ne fit aucun autre traitement, et après 15 jours, le malade était considéré comme guéri. Brown déclare que s'il se trouve ultérieurement en présence d'un cas analogue, il n'hésitera pas à injecter d'emblée 50 cc. de la solution à 1 % et à refaire 30 à 40 cc. quelques temps après, si le malade montre à nouveau des signes de défaillance respiratoire ou cardiaque. Il considère que le bleu de méthylène est si bien un antidote de l'intoxycation oxycarbonée, que les équipes sanitaires des usines devraient avoir des ampoules de bleu de méthylène toutes préparées de manière à ce que le médecin appelé puisse appliquer le traitement, jugé utile, dans le plus bref délai.

Voyons maintenant les résultats qu'ont obtenus les Viennois Deutsch et Weiss dans les intoxications à allure asphyxique, toutes dues en partie ou en totalité à l'oxyde de carbone. Ils injectèrent chaque fois la solution de bleu de méthylène glucosée. (Contenant 0 gr. 25 à 1 gr. % de bleu de méthylène et 10 % de glucose). Nous ferons remarquer que pour mettre en relief la valeur de cette thérapeutique, on appliqua aucun autre traitement aux malades, à part deux cas où on injecta également de la caféïne ou du camphre.

(Il est bien entendu qu'il est réprouvable en soi de faire courir à un malade de grands risques pour met-

tre en lumière un point de vue scientifique ou une trouvaille thérapeutique ; la fin ne justifiant pas les moyens. L'énoncé de ce principe de déontologie ne juge pas les cas particuliers, mais c'est la conscience de celui qui agit qui doit juger ses œuvres en accord avec les principes).

H. Sch..., femme âgée de 56 ans, fut trouvée à 8 heures du soir, gisant presque inanimée dans une chambre remplie de gaz d'éclairage. Dans la cuisine, tous les robinets à gaz étaient ouverts. Son mari était déjà mort au moment de l'arrivée des secours. On estime que le gaz s'échappait au moins depuis 7 heures. Lorsque la malade arriva à l'hôpital, elle présenta l'aspect d'un coma profond, elle était complètement froide ; on constata une émission involontaire des urines et des fecès. A l'œil gauche on trouva des surfusions sanguines ; le bras gauche et les deux jambes présentaient des lésions superficielles, ressemblant à des brûlures ; le reste de la peau était marbré de bleu. La bouche était contractée par un trismus, impossible à vaincre. La respiration était râlente, fréquente, superficielle avec battement des ailes du nez. Le pouls était fuyant, à peine perceptible, arythmique; les bruits du cœur étaient très faibles. Raideur de toutes les extrémités. Réponse nulle à toutes les excitations. Réflexe cornéen absent, pupille en myosis, réaction à la lumière à peine appréciable. Réflexe de Babinsky positif des deux côtés. On fait une injection intra-veineuse de 20 cc. de bleu de méthylène à 0,25 % et glucosée 10 %. Tout de suite pen-

dant l'injection la respiration devint profonde. Bientôt après le réflexe cornéen est rétabli. La pression sur l'angle de la mâchoire inférieure détermine une sensation douloureuse, et une réaction de défense. Après 25 minutes, on refait une nouvelle injection de 20 cc. de la solution. La raideur des extrémités se résout ; elle réagit contre les piqûres, présente des nausées et une tendance à vomir. Une demi-heure plus tard, la respiration est calme, le pouls rhytmique et la malade réagit quand on l'interroge. En fin l'état de la malade s'améliore rapidement bien qu'encore fortement abattue jusqu'au matin. A ce moment, le réflexe de Babinsky est encore positif ; l'état psychique de la malade est déprimé et on note de l'amnésie partielle. L'électrocardiogramme montre l'onde T renversée, quelles que soient les extrémités de la malade avec lesquelles on établit le contact. L'élimination du bleu de méthylène a duré 250 heures et la glucosurie deux jours.

K. H..., âgé de 20 ans, essaie de se suicider. Il passe deux heures dans un local rempli de gaz d'éclairage. A l'arrivée à l'hôpital, le malade est profondément inconscient, très pâle et refroidi ; on note de la bradycardie. La respiration est superficielle, minime, le pouls à peine perceptible. Le réflexe cornéen est absent ; les pupilles larges réagissent à la lumière. Réponse nulle à toute excitation extérieure. Le Babinsky est positif à droite. Une minute et demie à deux minutes après l'injection de 20 cc. de bleu de méthylène glucosé (0.25 %, glucose 10 %), le malade

ouvre les yeux, la respiration devient profonde. Après 5 minutes, le malade répond quand on l'interroge et dit son nom. Nausées et vomissements. Eclaircissement rapide de la conscience. Dans l'urine on trouve 0,6 % de glucose. L'élimination du bleu de méthylène dure 76 heures.

M. U..., âgé de 25 ans. A ouvert les robinets à gaz en vue de se suicider ; il passe quatre heures dans un local rempli de gaz d'éclairage. A son arrivée à l'hôpital il est profondément inconscient ; la respiration est râlente et il présente de la mousse devant la bouche. Le visage est blême ; pas de réaction aux excitations extérieures. Réaction cornéenne très légère. Babinsky négatif. Les urines sont réductrices. La glycémie est à 84 mgr. %, la sédimentation des hématies dure 3 h. 30 (très prolongée). Alexine diminuée. Après une injection de 20 cc. de bleu de méthylène, la respiration devient profonde et calme. Après 15 minutes, le malade réagit quand on l'interroge, après 20 minutes, il ouvre les yeux. Le rétablissement est très rapide, la guérison a lieu sans affection résiduelle. L'élimination du bleu de méthylène dure 100 heures.

R. Sch..., âgée de 10 ans, essaie de se suicider par le gaz d'éclairage. Elle respire l'oxyde de carbone pendant une heure et demie. A l'examen elle est trouvée profondément inconsciente, le visage est cyanotique, la respiration est triduleuse et rapide. Le pouls est à 90 et arythmique. Le réflexe cornéen est absent, le Babinsky est négatif. La glycémie est à

91 mgr. %. On injecte 20 cc. de la solution de bleu de méthylène glucosée (0,25 % et 10 %). Après 10 minutes, le malade réagit quand on l'interroge et dit son nom 10 minutes plus tard. Après trois quarts d'heure, le rétablissement de la conscience est total. La convalescence est rapide. L'élimination du bleu de méthylène dure 92 heures.

M. A..., 60 ans, subit une intoxication par le gaz d'éclairage provenant d'un logement voisin, dont le locataire se suicide. Il est exposé à l'oxyde de carbone pendant une durée probable de 6 heures. A l'examen, on constate l'inconscience la plus profonde, marquée par une forte cyanose. Il ne réagit à aucune excitation extérieure. Elle présente de la raideur des extrémités supérieures, le réflexe cornéen et pupillaire sont absents ; myosis très prononcé ; le Babinsky est positif des deux côtés. Le pouls est imperceptible et arhytmique ; les bruits du cœur sont très légers. La respiration est râlente, très rapide (38), superficielle. Dans les urines, l'analyse relève 0,6 % de sucre. Chlorure du sérum 597 mgr. %. L'indicant du sérum n'est pas augmenté. On note quelques érythrocytes granulées. Après injection de 20 cc. de solution de bleu de méthylène glucosée (0,25 % et 10 %), la respiration devient plus profonde. Le réflexe cornéen réapparaît. Une demi-heure plus tard on injecte de nouveau 20 cc. de cette solution. Le réflexe plantaire devient vif ; la réaction de défense contre les excitations par piqûres est rétablie. La respiration est calme. Il réagit quand on l'interroge. Puis l'amélioration fait des pro-

grès. Tous les réflexes réapparaissent. Une injection de camphre caféïne améliore l'activité du cœur. L'obscurcissement des sensations dure encore quelques temps ainsi que le réflexe de Babinsky positif L'élimination du bleu de méthylène dura 192 heures. La glycémie le lendemain est à 165 mgr. %.

H. E..., 24 ans, également victime du suicide d'une voisine par le gaz d'éclairage, comme dans le cas précédent. Elle passe également 6 heures dans le local contaminé par le gaz. A son arrivée à l'hôpital elle est dans l'état d'inconscience le plus profond. La peau est rouge, cyanosée. Le réflexe cornéen est très faible. La mydriase est très marquée et les pupilles réagissent à la lumière. Le réflexe de Babinsky est positif des deux côtés. Raideur des extrémités supérieures, réponse nulle aux excitations extérieures. La peau du talon gauche présente une grosse ampoule. L'épiderme de la face externe de la fesse gauche tombe complètement comme dans les brûlures. Le pouls est à peine perceptible, mais sans arythmie. La bouche est couverte de mousse, teintée de sang. La respiration est râlente et rapide. Pas de sucre dans l'urine. La sédimentation des globules sanguins est normale. On note quelques érythrocytes granulés. Pendant l'injection de 20 cc. de la solution de bleu de méthylène à 1 % glucosée 10 %, la respiration devient immédiatement profonde, bientôt après la malade réagit vivement aux excitations par piqûre, les yeux s'ouvrent. On injecte à ce moment du camphre et de la caféïne. L'élimination du bleu de méthylène dure 80 heures.

M. G..., âgé de 50 ans essaie de se suicider en ouvrant les robinets à gaz. On le trouve deux heures après, gisant inconscient, à terre. A son arrivée à l'hôpital, il ne répond à aucune excitation extérieure. Le réflexe cornéen est aboli. Les pupilles réagissent à la lumière. Le réflexe de Babinsky est positif à gauche. On injecte 10 cc. de la solution de bleu de méthylène glucosée (1 % et 10 %). Pendant l'injection le malade ouvre les yeux. La respiration devient profonde ; il est pris de nausées ; après quelques minutes l'éclaircissement de la conscience est quasi total : il reconnaît son entourage. Tous les réflexes réapparaissent. Le réflexe de Babinsky est normal. L'indisposition du malade dure encore quelque temps.

M. B..., âgée de 67 ans, après avoir absorbé trois tablettes de Véronal, s'endormit le soir alors qu'elle était en train de préparer du thé. Pendant le sommeil elle tomba de son siège à terre, en arrachant le tuyau de caoutchouc de raccordement, placé entre la conduite à gaz et le réchaud. Elle fut trouvée dans ces circonstances le lendemain matin. A son arrivée à l'hôpital, elle était profondément inconsciente. L'œil gauche était couvert de suffusion sanguine et les paupières étaient béantes ; le visage était rouge bleu, gonflé, la commisure des lèvres nettement tombante à gauche, le membre supérieur droit était raide ; elle avait une parésie du membre supérieur gauche. Le réflexe de Babinsky était positif des deux côtés, le réflexe cornéen était aboli ; la pupille était béante, réagissant à peine à la lumière ; pas de réactions aux

excitations extérieures. La respiration était stertoreuse, râlente, avec de la mousse sanglante autour de la bouche. Le pouls était à 96 et arythmique ; on constata un bruit présystolique à la base et un bruit systolique au centre aortique. On mit en évidence la présence de sucre et d'albumine dans l'urine ; dans le sédiment urinaire, on trouva des cylindres hyalins et granuleux. La glycémie était à 142 mgr. %. Leucocytose de 15.000. La première impression fit penser à une hémorragie cérébrale avec hémiplégie plutôt qu'à une intoxication oxycarbonée. Cependant, le sang était rouge, l'analyse démontra la présence de carboxyhémoglobine. On fit une injection de 20 cc. de bleu de méthylène glucosé (0,25 % et 10 %). Elle fut suivie immédiatement d'une respiration calme et de la réapparition du réflexe cornéen ; elle réagit également aux excitations extérieures. Après 20 minutes on refit une nouvelle injection de 20 cc. Elle ouvrit de suite les yeux, les réactions de défense furent vives, le tonus du côté gauche de la face augmenta. En deux heures tous les signes de lésion cérébrale disparurent. L'acuité des sensations reprit rapidement son état normal. Guérison. L'élimination du bleu de méthylène dura 120 heures.

H. L..., âgée de 50 ans, essaie de se suicider par un narcotique inconnu, probablement par le véronal. De plus, après avoir bien fermé sa chambre, la malade alluma dans une grande marmite, 5 kg. de charbon de bois, qui furent complètement réduit en cendres. On la trouva dans ces circonstances le matin, gisant pres-

que inanimée dans le local. A son arrivée à l'hôpital, elle ne réagit à aucune excitation extérieure. Le myosis est accentué et les pupilles inertes à la lumière. Le réflexe cornéen était aboli, le réflexe de Babinsky positif des deux côtés. Pas de raideur des extrémités ; la malade émet par la bouche une bave grise-sale, gluante et aérée. La respiration est bruyante, rapide avec battement des ailes du nez. La température est à 38°, le pouls à peine perceptible, à 120 pulsations. Les bruits du cœur étaient sans altération. Dans les urines on constata la présence de 1,2 % de sucre ; la glycémie était à 141 mgr. %. La sédimentation des hématies était normale. L'alexine était fortement diminuée. Le sang très rouge contenait de la carboxyhémoglobine. On injecta par voie intra-veineuse 30 cc. de la solution de bleu de méthylène glucosée (0,25 % et 10 %). Puis on fit également une injection sous-cutanée de 1 cc. de caféïne (0,35). La respiration devint de suite calme, le réflexe cornéen réapparut. Après 20 minutes on fait de nouveau une injection de 10 cc. Là-dessus elle présenta des réactions de défense violentes contre les excitations douloureuses. Le réflexe plantaire réapparut, mais la malade resta inconsciente. Le soir, la température monta à 40°. L'analyse du sang ne révéla plus de traces de carboxyhémoglobine. Les suites de l'intoxication par le véronal, malgré la ponction lombaire et les médicaments cardiaques, l'emportèrent. La malade mourut le lendemain sans avoir repris conscience. L'autopsie révéla une embolie pulmonaire et une thrombose fémorale gauche.

CHAPITRE VII

POSOLOGIE

Dans l'intoxication cyanurée, on se servira de préférence d'une simple solution de bleu de méthylène dans l'eau distillée ou dans l'eau physiologique, à la concentration 1 %. On injectera une dose d'autant plus forte que le toxique a été pris en plus grande quantité ; mais on ne dépassera pas la dose de 1 gr. de méthylène par 24 heures.

Dans l'asphyxie oxycarbonée, si le médecin estime que le cours des oxydations vitales est gravement entravé, par suite d'une trop grande proportion de carboxyhémoglobine dans le sang de l'asphyxié, il sera bon d'injecter par la voie intra-veineuse du bleu de méthylène en solution glucosée. Le dosage qui a paru le meilleur est le suivant :

Bleu de méthylène	1 gr.
Glucose	10 gr.
Eau distillée q. s. p.	100 cc.

à répartir en ampoules de 20 cc. La solution doit avoir un Ph. 7, car dans les Ph. bas ou acides, le bleu

de méthylène n'est pas actif et dans les Ph. élevés ou alcalins, le bleu précipite à l'éclat de leucodérivé.

On po urra employer le bleu de Méthylène sous la même forme pour d'autres asphyxies aiguës et accidentelles, créant un état d'anoxhémie aiguë, en se rappelant que l'arrêt brusque des oxydations tissulaires est l'indication majeure du bleu de méthylène.

Il est bien entendu que la perfection de la thérapeutique exige que le médecin applique non seulement un remède, mais tous les médicaments qu'il juge utiles, et dont les circonstances commandent et permettent l'administration. Selon les circonstances, on ne négligera pas de réchauffer l'asphyxié, de ranimer les centres respiratoires et cardiaques par leur remède spécifique, de réduire l'hypertension veineuse par la saignée. La respiration artificielle, manuelle ou mécanique, qui agit surtout par l'établissement d'une excitation nerveuse physiologique ou réflexo-thérapie, est une indication très fréquente dans les cas graves.

En somme, comme il a été dit plus haut, il appartient au médecin de juger le cas individuel de maladie et de lui appliquer les règles de l'art médical dans la mesure où ceux-ci prévoient la thérapeutique de ce cas.

CONCLUSIONS

L'indication du bleu de méthylène est l'arrêt des oxydations tissulaires d'où son utilisation en cas d'anoxhémie aiguë d'origine accidentelle et extérieure de l'organisme.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LOEPER.

Vu et permis de l'Académie :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
CHARLÉTY.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER..... 7

CHAPITRE II. — Effets du bleu de Méthylène sur les oxydations..... 11

CHAPITRE III. — Comportement du bleu de Méthylène dans les milieux biologiques..... 25

CHAPITRE IV. — Les asphyxies relevant du traitement au bleu de Méthylène..... 33

CHAPITRE V. — Intoxication cyanurée..... 37

CHAPITRE VI. — Intoxication oxycarbonée..... 43

CHAPITRE VII. — Posologie..... 61

CONCLUSIONS 63